



Actualización del manejo Watch and Wait en el cáncer de recto

Update on Watch and Wait management in rectal cancer




Recibido
24/09/2022

Corregido
28/09/2022

Aceptado
15/10/2022

¹ Carlos Gutiérrez López

Hospital México, San José Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-9246-5387>

RESUMEN

El tratamiento del cáncer de recto sigue siendo principalmente quirúrgico, sin embargo, este manejo conlleva una serie de comorbilidades y posibles complicaciones para el paciente, tales como: incontinencia fecal o urinaria, disfuncional sexual y una alta posibilidad de una ostomía permanente y sus complicaciones. No obstante, se ha visto que hasta un cuarto de las piezas patológicas muestran una respuesta patológica completa posterior a la neoadyuvancia. Es por esto que, con la idea de evitar estas complicaciones luego de una cirugía, nace la idea del manejo Watch and Wait, donde, si luego de la neoadyuvancia el paciente obtiene una respuesta completa al tratamiento, pasa a un programa de observación minuciosa, y de mantenerse, evitaría una cirugía radical, que en diversos estudios ha mostrado resultados oncológicos similares al manejo quirúrgico. Al ser un manejo novedoso, requiere dejar en claro diversos aspectos, entre ellos: el paciente que más se beneficiaría, la terapia neoadyuvante a realizar, la evaluación de la respuesta clínica y el seguimiento del paciente.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias del recto; tratamiento conservador; preservación de órgano.

ABSTRACT

The treatment of rectal cancer continues to be mainly surgical, however, this management entails a series of comorbidities and possible complications for the patient, such as: fecal or urinary incontinence, sexual dysfunction and a high possibility of a permanent ostomy and its complications. However, it has been seen that up to a quarter of pathological specimens show a complete pathological response after neoadjuvant therapy. This is why, with the idea of avoiding these complications after surgery, the idea of Watch and Wait management was born. Where, if after neoadjuvant treatment the patient obtains a complete response to treatment, he or she goes on to a program of close observation and, if maintained, would avoid radical surgery, which in various studies has shown oncological results similar to surgical management. Being a novel management, it requires clarifying various aspects, including: the patient who would benefit the most, the neoadjuvant therapy to be performed, the evaluation of the clinical



response and the follow-up of the patient.

KEY WORDS: Rectal neoplasms; conservative treatment; organ preservation.

¹ Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED14346](#). Correo: drgutierrez@outlook.com

INTRODUCCIÓN

La cirugía del cáncer de recto es compleja, con espacios anatómicos confinados, y estructuras anatómicas muy delicadas, las cuales son fácilmente lesionables y que pueden generar alteraciones, incluso permanentes. Más de un tercio de estos pacientes persisten con algún grado de disfunción sexual o de incontinencia urinaria o fecal, además de la posibilidad de una ostomía permanente (10%-30%), y en aquellos que se le realizó una cirugía radical (escisión total de mesorrecto), hasta un 90% desarrollan el síndrome de resección anterior baja (1-3).

En estudios de las piezas quirúrgicas que recibieron tratamiento preoperatorio, se ha visto que hasta un 25% muestran una respuesta patológica completa, por lo que se formó la pregunta: ¿se está sobretratando el cáncer de recto? (4).

Con el fin de evitar estas complicaciones, en 2004, el grupo de Habr-Gama publicó los primeros resultados exitosos del manejo conservador del cáncer recto, a quienes se les ofreció vigilancia en lugar de cirugía radical (5), y desde entonces un gran cantidad de centros han intentado dar con la fórmula ideal para lograr que este manejo de preservación de órgano sea exitoso.

No obstante, al ser un tratamiento novedoso, pero que depende de muchos factores para ser exitoso, es importante conocer la información más actualizada para definir las variables de este manejo. Aunque primeramente fue indicado únicamente en tumores localmente avanzados, hoy se sabe que puede ofrecerse en lesiones más

tempranas pero difíciles de resecar. Además, el tratamiento neoadyuvante ya no solo se basa en quimiorradioterapia estándar, sino que también en esquemas intensificados. Quizás, lo más complejo en este manejo sea el cuándo y cómo identificar la respuesta clínica completa, por lo que es vital analizar lo que están realizando los principales exponentes de esta terapia. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión bibliográfica del tema con base en artículos publicados en otros medios.

MÉTODO

Se realizó una revisión de bibliografía, mayoritariamente artículos de revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios retrospectivos, consenso de expertos y estudios de centros especializados, encontrados durante los últimos cinco años. Se descartaron publicaciones de años posteriores, en otros idiomas que no fueran en inglés o español (o que no se encontraran traducidos). Se utilizaron las bases de datos: PubMed® y Ovid®. Se utilizaron términos de búsqueda tales como: cáncer de recto, *watch and wait*, preservación de órgano, manejo expectante del cáncer de recto, cirugía de recto, etc.

MANEJO DE “WATCH AND WAIT” (W&W)

No existe un concepto oficial, pero puede definirse como el manejo conservador del cáncer de recto que ha recibido terapia neoadyuvante, ha obtenido una respuesta

clínica completa y se mantiene en observación minuciosa.

Indicaciones

Uno de los mayores retos para este manejo es la selección del paciente que se beneficiará de este.

- Tumores tempranos de alto riesgo:
 - Lesiones T1: de alto riesgo (margen circunferencial positivo, grado 3, invasión linfovascular, brotes tumorales o el subtipo mucinoso) (6).
 - Tumores T2: en los cuales no se suele ofrecer resección por su alto riesgo de recidiva local (hasta un 20%); sin embargo, un estudio en estos tumores que recibieron quimiorradioterapia extendida (54Gy + 6 ciclos de 5FU) obtuvieron una respuesta clínica completa en un 26% (6,7).
- Tumores del tercio interior de alto riesgo:
 - El riesgo de una resección incompleta (R1) está asociado a un alto riesgo de recidiva local. Para tumores del tercio inferior se han reportado cifras de R1 de hasta un 20%-40%, esto explicado por la complejidad quirúrgica. Pacientes que alcancen una respuesta clínica completa pueden ser candidatos a manejos no quirúrgicos, ya que la cirugía en muchas ocasiones no les garantiza una resección completa curativa (6).
- Tumores localmente avanzados:
 - Está comprobado que los tumores localmente avanzados (cT3-T4N0-N+) se benefician del tratamiento neoadyuvante, con un mejor control locorregional. Por esto, quienes alcancen una respuesta completa

pueden beneficiarse del manejo expectante (6).

- No aptos para cirugía
 - Pacientes adultos mayores con múltiples comorbilidades o muy deteriorados, que sean de muy alto riesgo quirúrgico, a quienes después de recibir neoadyuvancia alcancen respuestas completas. Dar un seguimiento cuidadoso, lo que evita el manejo paliativo al menos en principio (6,8).
 - Quienes deseen evitar la resección abdomino perineal a cualquier costo.
 - Pacientes que no deseen optar por el tratamiento quirúrgico, sobre todo en lesiones del tercio inferior que requieran el manejo radical perineal. Si obtienen una respuesta completa o casi completa a la neoadyuvancia pueden ingresar a programas de vigilancia en lugar de una cirugía (6).

PROPUESTAS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Quimiorradioterapia estándar

Es el tratamiento más utilizado en los estudios sobre *watch and wait*. Utiliza el ciclo largo de radioterapia (50,4Gy) + 5FU o capecitabina (como sensibilizante). Esta modalidad ha obtenido respuestas patológicas completas de entre 9%-31% vs. 4%-13%, donde se utilizó solo radioterapia. Además, se ha visto que son menos propensos a desarrollar recidivas locales (8,1% vs. 16,5%. $P < 0.05$) (9).

Quimioterapia de consolidación

Se ha visto que, al aumentar el intervalo entre la quimiorradioterapia y la cirugía,

puede aumentar la posibilidad de obtener respuestas clínicas completas; no obstante, esta estrategia puede aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad tanto local como de forma sistémica. Adicionar quimioterapia durante este periodo puede prevenir esto (2).

García-Aguilar *et al.* realizaron un estudio donde compararon quimiorradioterapia estándar vs. quimioterapia de consolidación, donde observaron una mayor respuesta clínica completa en el grupo de la consolidación (25% vs. 18%) (2).

Terapia neoadyuvante total (TNT)

Se basa en la teoría de que al recibir dosis sistémicas completas de quimioterapia, tratando las posibles micrometástasis tempranas no visibles, en tumores localmente avanzados, aumenta la posibilidad de obtener una respuesta clínica completa y disminuir el riesgo de enfermedad a distancia (10).

Se ha utilizado como terapia de inducción o consolidación, sin mostrar superioridad una de la otra (11).

Estudios más pequeños han propuesto el uso del ciclo corto de radioterapia o de braquiterapia con resultados variados; sin embargo, la evidencia es insuficiente como para recomendarlos de rutina (6,12).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Uno de los puntos críticos para dar un manejo *watch and wait* es saber cuándo se obtuvo una respuesta completa. Es complejo, debido a que depende de la respuesta del paciente a la neoadyuvancia, a las características del tumor y al intervalo hasta la nueva evaluación. Este punto es vital, ya que se ha visto que en pacientes que obtuvieron una respuesta clínica parcial

y fueron llevados a cirugía, entre un 8% y un 15% obtuvieron una respuesta patológica completa, mientras que pacientes a los que se les dio un manejo expectante, de un 15% a 25% sufrieron algún tipo de recidiva (13). Por ende, se debe hacer un balance entre criterios y plazos, ya que al ser muy estricto, algunos pacientes terminarán con cirugías innecesarias, mientras que si se es muy permisivo, algunos pacientes con tumores residuales se podrían pasar por alto (13).

Son varios métodos los que se utilizan para medir la respuesta:

- Examinación digital: mediante el tacto rectal, es una herramienta irremplazable. Se valora la presencia de alguna masa, irregularidad o estenosis, además de valorar la superficie de la pared rectal (14).
- Endoscopía: sobre todo cuando no se puede valorar digitalmente. Pueden observarse irregularidades en la mucosa o ulceraciones, valorar la presencia de cicatrices blanquecinas o telangiectasias (las cuales son esperables en la respuesta completa). La biopsia de rutina no está indicada (14).
- Resonancia magnética: de gran utilidad. Su capacidad para diferenciar entre la fibrosis y el tumor residual ha mejorado tanto, que ahora es posible calcular el grado de regresión tumoral (mrTRG), que es un estimado del grado de regresión patológico. El uso de este puede identificar a los pacientes respondedores a tratamiento y a los que no precozmente, permitiéndoles un manejo más adecuado más rápidamente (14).

Un consenso internacional de expertos ha definido los criterios de respuesta.

- Respuesta clínica completa (10):

- Ausencia de tumor palpable a la examinación digital y rectoscopia (puede haber una úlcera eritematosa pequeña o una cicatriz residual).
- Tumor residual no observable, sin ganglios sospechosos (puede haber fibrosis residual).
- Biopsia endoscópica negativa (se recomienda solo si la examinación digital o la rectoscopia son inconclusas).
- Respuesta clínica casi completa (5):
 - Examen digital y rectoscopia: presencia de irregularidades pequeñas y lisas que incluyan: una úlcera o nódulos mucosos pequeños o anomalías mucosas menores, con leve persistencia del eritema de la cicatriz.
 - Resonancia magnética: disminución tumoral obvia con fibrosis, pero heterogénea; regresión de los nódulos linfáticos, sin hallazgos sospechosos de malignidad, pero que sean > 5 mm.
 - Biopsia endoscópica: no es necesaria para definir una respuesta casi completa.

Se ha visto que cuando los tres métodos (tacto rectal, endoscopia y resonancia) indican una ausencia tumoral, existe una exactitud de hasta un 98% de predicción una respuesta completa (14). Mientras que en pacientes con una respuesta casi completa, se ha visto que con una vigilancia estricta, y mientras siga progresando favorablemente, puede seguirse observando, ya que tardan hasta un año en lograr una respuesta completa (14).

Intervalo para valorar la respuesta

Es sumamente difícil calcular cuándo se debe revalorar al paciente para definir si hubo o no una respuesta. La mayoría de estudios extrapolan los resultados de respuestas posquirúrgicas (5).

Un panel de expertos se dio a la tarea de recomendar el intervalo de seguimiento para cada terapia neoadyuvante, según la evidencia existente:

- Ciclo corto de radioterapia o quimiorradioterapia estándar (5 días / 6 semanas de duración). Se recomienda un abordaje en dos etapas: valorar a las 12 semanas de inicio del tratamiento, y si existiera una respuesta casi completa, reevaluar entre las 16-20 semanas (5).
- TNT + quimiorradioterapia + quimioterapia de inducción o consolidación (12 semanas de duración). Se evalúa a las 24 semanas de iniciado el tratamiento (5).
- TNT + ciclo corto o quimiorradioterapia + quimioterapia de consolidación (duración de 26-34 semanas). Evaluar a las 34-38 semanas de iniciado el tratamiento (5).

SEGUIMIENTO

Se recomienda el seguimiento con antígeno carcinoembrionario, examinación digital, endoscopia y resonancia magnética cada 3-4 meses durante los primeros 5 años, además de un tomografía de tórax, abdomen y pelvis cada año (14).

Tratamiento de la respuesta incompleta o recidiva local

Algunos autores han propuesto que, en algunos casos de recidiva local, o donde se obtenga una respuesta casi completa, es

posible realizar una resección local y no tener que completar una cirugía radical. Varios estudios han realizado resecciones locales, casi siempre mediante el TEM (microcirugía endoscópica transanal) en casos de recidiva local, y los han comparado contra cirugías radicales con escisión total de mesorrecto, obteniendo resultados oncológicos similares en cuanto a nueva recidiva local, enfermedad sistémica o sobrevida global (15-17).

Calidad de vida en el manejo *watch and wait*

En diversos estudios, donde los pacientes que obtuvieron una respuesta completa y se les dio un manejo expectante, la mayoría, durante su seguimiento, refieren que su calidad de vida varió poco durante el tratamiento. Las principales quejas fueron por la toxicidad de la quimiorradioterapia (variable según los esquemas) y los síntomas gastrointestinales, siendo la principal la incontinencia fecal, aunque claramente en menor medida con respecto a los grupos que recibieron cirugía (2,6,18).

CONCLUSIONES

El manejo W&W es una excelente opción para el tratamiento de preservación de órgano en el cáncer de recto, con beneficios comprobados para el paciente. No obstante, a pesar de que han pasado casi 17 años desde su introducción, no se han logrado estandarizar sus protocolos de manejo, y prácticamente se utiliza casi que de manera experimental.

La mayoría de estudios encontrados son retrospectivos, no se encuentran ensayos randomizados prospectivos o se encuentran en fases de reclutamiento. La mayoría de recomendaciones se basan en estudios multicéntricos con ensayos donde las

poblaciones son heterogéneas, con tratamientos distintos y son difíciles de comparar entre sí, o si no, en recomendaciones de algún panel de expertos o de centros de alto volumen según su experiencia y casuística. Es difícil realizar una actualización de un tratamiento el cual no ha sido completamente estandarizado.

REFERENCIAS

1. Pinto JC, Pereira AD, Pimenta A, Pedro C, Fernández G, Marques I, et al. Low rectal cancer treatment strategies: a cohort study assessing watch and wait. *J Cancer Res Clin Oncol*. Oct, 2020;146(10):2631–8.
2. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol*. Aug 07, 2020;26(29):4218–39.
3. Glynne-Jones R, Hughes R. Complete Response after Chemoradiotherapy in Rectal Cancer (Watch-and-Wait): Have we Cracked the Code? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. Feb, 2016;28(2):152–60.
4. Tulin A, Nitipir C, Slavu I, Braga V, Mihaila D, Alecu L. Watch and Wait Strategy for Rectal Cancer: 15 Years After the First Published Study. Are We any Closer to the Non-operative Management of Rectal Cancer? *Revista Chirurgia [Internet]*. 2019 [cited Aug 27, 2022];114(2):174. Available from: <http://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2019-2-174.pdf>
5. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, Beets G, Pérez R, García-Aguilar J, et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol [Internet]*. Dec, 2021 [cited Sep 1, 2022];18(12):805–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00538-5>
6. Bernier L, Balyasnikova S, Tait D, Brown G. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep [Internet]*. Apr, 2018 [cited Aug 29, 2022];14(2):37–55. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11888-018-0398-5>
7. Haak HE, Maas M, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH, Beets GL, Melenhorst J, et al. Is watch and wait a safe and effective way to treat rectal cancer in older patients? *European Journal of Surgical*

- Oncology [Internet]. Mar, 2020 [cited Sep 1, 2022];46(3):358–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798320300056>
8. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. Jul, 2017 [cited Jul 31, 2022];28:iv22–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421522>
 9. Wei IH, García-Aguilar J. Non-operative management of rectal cancer: understanding tumor biology. *Minerva Chir* [Internet]. Nov, 2018 [cited Sep 1, 2022];73(6). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R06Y2018N06A0601>
 10. Capdevila J, Gómez MA, Guillot M, Páez D, Pericay C, Safont MJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for localized rectal cancer (2021). *Clin Transl Oncol* [Internet]. Apr, 2022 [cited Jul 31, 2022];24(4):646–57. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12094-022-02816-9>
 11. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. Jun 14, 2018 [cited Aug 28, 2022];4(6):e180071. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.0071>
 12. Das P, Skibber JM, Rodríguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*. May 1, 2007;109(9):1750–5.
 13. Yuval JB, Thompson HM, García-Aguilar J. Organ Preservation in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* [Internet]. Aug, 2020 [cited Sep 2, 2022];24(8):1880–8. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11605-020-04583-w>
 14. Habr-Gama A, São Julião G, Vailati B, Castro I, Raffaele D. Management of the Complete Clinical Response. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* [Internet]. Nov, 2017 [cited 2022 Sep 2];30(05):387–94. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1606116>
 15. Al-Najami I, Jones HJ, Dickson EA, Muirhead R, Deding U, James DR, et al. Rectal cancer: Watch-and-wait and continuing the rectal-preserving strategy with local excision for incomplete response or limited regrowth. *Surg Oncol*. Jun, 2021;37:101574.
 16. Fernández LM, Figueiredo NL, Habr-Gama A, São Julião GP, Vieira P, Vailati BB, et al. Salvage Surgery With Organ Preservation for Patients With Local Regrowth After Watch and Wait: Is It Still Possible? *Dis Colon Rectum*. Aug, 2020;63(8):1053–62.
 17. Geubels BM, Meyer VM, van Westreenen HL, Beets GL, Grotenhuis BA, On Behalf Of The Dutch Watch And Wait Consortium null. Role of Local Excision for Suspected Regrowth in a Watch and Wait Strategy for Rectal Cancer. *Cancers (Basel)*. Jun 23, 2022;14(13):3071.
 18. Pascual-Russo A, Milito D, Facio L, Furia M, Forestier V, Iseas S, et al. Mejor calidad de vida y menor incontinencia fecal en pacientes con cáncer de recto con la estrategia de seguimiento watch and wait. *Revista de Gastroenterología de México* [Internet]. Oct, 2021 [citado el 03 de setiembre, 2022];86(4):340–7. Disponible a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0375090620300902>